



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 13 528 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 31/47**

②① Aktenzeichen: 199 13 528.2  
②② Anmeldetag: 25. 3. 1999  
④③ Offenlegungstag: 29. 6. 2000

DE 199 13 528 A 1

⑥⑥ Innere Priorität:  
198 59 037. 7      21. 12. 1998  
  
⑦① Anmelder:  
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

⑦② Erfinder:  
Friehe, Hugo, 50374 Erftstadt, DE; Krieglstein,  
Josef, 35091 Cölbe, DE; Lang, Ulrich, 51067 Köln,  
DE  
  
⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
WO      98 19 690 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Neue Verwendung von Moexipril

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

DE 199 13 528 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zu Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Grundsätzlich ist erhöhter Blutdruck eine der wichtigsten Ursachen cerebrovaskulärer Erkrankungen. Senkung des Blutdruckes ist daher ein rationaler Ansatz zu deren Prophylaxe und Behandlung. So konnte gezeigt werden, daß Blutdrucksenkung mit über unterschiedliche Wirkungsmechanismen wirkenden Arzneimitteln zu einer Verminderung von durch cerebrovaskuläre Erkrankungen bedingten Ereignissen wie Hirninfarkt führt.

Inhibitoren des Angiotensin-Conversions-Enzyms (ACE-Inhibitoren) sind wertvolle Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks. Blutdrucksenkung mit ACE-Inhibitoren ist daher ebenfalls ein geeigneter Ansatz zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Jedoch kann nicht jeder cerebrovasculären Erkrankung mittels einer Blutdrucksenkung begegnet werden.

Moexipril ist ein ACE-Inhibitor mit der chemischen Bezeichnung (3S)-2-(N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isochinolin-carbonsäure.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen auch möglich ist, wenn Moexipril in einer Menge verabreicht wird, die unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung liegt. Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Eine Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung liegt vor, wenn es hierdurch zu keinem statistisch signifikanten Abfall des Blutdrucks kommt. Unter cerebrovaskulären Erkrankungen werden alle Erkrankungen verstanden, die das Risiko für ischämische Ereignisse im Gehirn in Folge von Minderperfusion der Hirngefäße erhöhen. Die ischämischen Ereignisse reichen von vorübergehenden ischämischen Anfall bis hin zum Hirninfarkt und umfassen alle ischämischen oder hämorrhagischen Ereignisse, die sich aus Störungen oder Unterbrechungen des intra- oder extrakraniellen Blutflusses ergeben.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, enthaltend Moexipril für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen, in denen Moexipril in einem Mengenanteil unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung vorliegt.

Als pharmazeutische Zubereitungen kommen alle bekannten Darreichungsformen in Betracht, die zu einer systemischen Verabreichung von Moexipril führen, einschließlich der Darreichungsformen zur oralen, rectalen, transdermalen oder parenteralen Verabreichung.

Die zu verabreichende Dosis ist jeweils dem Alter und Gewicht des Patienten, dessen allgemeiner Verfassung sowie einer eventuellen Begleitmedikation anzupassen.

Die orale Verabreichung von Moexipril ist bevorzugt. Vorteilhaft Verwendung finden können daher alle Darreichungsformen zur oralen Verabreichung wie zum Beispiel Tabletten, Kapseln und Liquida, in denen Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung enthalten ist und/oder mit denen Moexipril in dieser Dosierung verabreicht werden kann. Die Verwendung fester Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln ist besonders bevorzugt.

Bei oraler Verabreichung werden zur Behandlung cere-

brovaskulärer Erkrankungen in der Regel circa 0,1 mg bis circa 5 mg Moexipril pro Tag verabreicht. Bevorzugt ist die orale Verabreichung von circa 0,5 mg bis circa 3 mg Moexipril täglich. Die zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen verwendeten Dosierungen liegen somit deutlich unterhalb der normalerweise zur Blutdrucksenkenden Behandlung eingesetzten minimalen Dosierung von 7,5 mg Moexipril pro Tag.

Erfindungsgemäß können alle zur oralen Verabreichung vorgesehene pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden, in denen Moexipril in einem Mengenanteil unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung vorliegt. Je nach Darreichungsform kann die erforderliche Dosierung dabei auf einmal oder über den Tag verteilt in mehreren Einzeldosen verabreicht werden.

Bevorzugt finden pharmazeutische Zubereitungen Verwendung, in denen Moexipril in einer Menge enthalten ist, die bei ein- oder mehrmaliger Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,1 mg bis circa 5 mg pro Tag ergibt. Besonders bevorzugt kommen pharmazeutische Zubereitungen zum Einsatz, die bei ein- oder mehrmaliger Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,5 mg bis circa 3 mg pro Tag ergeben.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignete Tabletten können mit den jeweils erforderlichen Mengen an Moexipril sowie üblichen Hilfsstoffen gemäß den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Verwendbare Hilfsstoffe sind Füll- und Trägerstoffe, wie z. B. verschiedene Zucker, Stärke, Cellulose, Bindemittel, wie z. B. Gelatine, Stärke, PVP, Sprengmittel, wie z. B. modifiziertes PVP, modifizierte Stärke, Fließregulierungsmittel, wie z. B. Talk, kolloidales Siliciumdioxid, Schmier- und Formtrennmittel, wie z. B. Stearinsäure und dessen Mg- und Ca-Salze, hydrierte pflanzliche Öle sowie Stabilisatoren. Geeignete Stabilisatoren sind z. B. Magnesiumcarbonat und Magnesiumoxid.

Als Wirkstoff kann Moexipril selbst oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon wie z. B. dessen HCl-Salz verwendet werden. Die im einzelnen angeführten Moexiprimengen sind auf Moexiprilhydrochlorid bezogen. Findet Moexipril selbst oder ein anderes Salz hiervon Verwendung, kommt dieses in hierzu äquivalenter Menge zum Einsatz.

Die Ausführungsbeispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

## Beispiel 1

## Moexipril-Tablette zur einmal täglichen Verabreichung

- 1) Moexipril HCl
- 2) Mg CO<sub>3</sub>
- 3) Lactose
- 4) Gelatine
- 5) vernetztes PVP
- 6) Mg-Stearat

Stoffe 1, 2 und 3 wurden miteinander gemischt und mit einer wässrigen Lösung von 4) granuliert. Nach Trocknung wird das erhaltene Granulat mit den Stoffen 5 und 6 vermischt und zu Tabletten verpreßt.

## Beispiel 2

Moexipril-Tablette, zur ein- oder mehrmaligen Verabreichung pro Tag

- 1) Moexipril HCl
- 2) Mg CO<sub>3</sub>
- 3) Lactose
- 4) Gelatine
- 5) vernetztes PVP
- 6) Mg-Stearat

Stoffe 1, 2 und 3 wurden miteinander gemischt und mit einer wässrigen Lösung von 4) granuliert. Nach Trocknung wird das erhaltene Granulat mit den Stoffen 5 und 6 vermischt und zu Tabletten verpreßt.

#### Beispiel 3

Prüfung von Moexipril am Modell der permanenten fokalen zerebralen Ischämie an der Ratte.

Mit der von Tamura et al. (J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 53-60 (1981)) beschriebenen Methode, die geringfügig entsprechend Semkova et al. (Brain Res. 717, 44-54 (1996)) modifiziert wurde, wurde an männlichen Long-Evans-Ratten eine permanente Okklusion der mittleren Cerebralarterie (MCA) durchgeführt. Die Tiere wurden mit einer Mischung aus 70% N<sub>2</sub>O/30% O<sub>2</sub> mit einem Zusatz von 1.5% Halothan anästhesiert. Zur Freilegung des Schädels wurde zwischen dem äußeren Hörkanal und äußerem Winkel des rechten Auges eingeschnitten. Um an die mittlere cerebrale Arterie heranzukommen, wurde der Schädel unter visueller Kontrolle (Operationsmikroskop) eröffnet. Mittels Elektrokoagulator wurde der Stamm der MCA irreversibel occludiert. Nach dem Eingriff wurden die Einschnitte mit einem Gewebekleber verschlossen, um die Lebensfunktion der Tiere zu gewährleisten. Mit diesem modifizierten Modell wurden selektiv kortikale Infarkte gesetzt. Der mittlere arterielle Blutdruck, Plasmaglukosekonzentration sowie arterieller pH, pCO<sub>2</sub> und PO<sub>2</sub> wurden über bis zu 30 min nach dem chirurgischen Eingriff aufgezeichnet (Blutgasanalysator, Chiron, Deutschland). Die Körpertemperatur wurde mit einem Wärmekissen auf 37°C konstant gehalten. Anschließend wurden die Tiere 2 Stunden bei einer Temperatur von 30°C und dann 7 Tage in ihren Käfigen bei 23°C gehalten. 7 Tage nach der MCA-Okklusion wurden die Ratten mit Chloralhydrat (400 mg/kg i.p.) anästhesiert und dekapitiert. Die Gehirne wurden den Schädeln entnommen und in 2-Methylbutan auf Trockeneis eingefroren. Mit einem Kryomikrotom (Frigocut, Reichert-Jung, Deutschland) wurden in einem Abstand von 500 µm Schnitte von 20 µm Dicke angefertigt. Zur Unterscheidung des intakten vom geschädigten Hirngewebe wurden die Schnitte mit 0.5%iger Cresyl-Violettlösung angefärbt. Die morphometrische Bestimmung erfolgte nach manueller Begrenzung des Oberflächengebietes mit einem computerisierten Bildanalyzesystem (Kontron, Deutschland). Das Infarktvolumen wurde auf Basis der Infarktflächen der einzelnen Schnitte sowie deren Abständen zueinander berechnet. Eine Stunde vor MCA-Okklusion wurden den Tieren intraperitoneal 0.01 mg/kg Moexipril, 0.1 mg/kg Moexipril oder wirkstofffreie Trägerlösung (Kontrolltiere) verabreicht.

In Abb. 1 sind in Summenstatistik die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MABD) 45 Minuten und 30 Minuten vor Okklusion der mittleren cerebralen Arterie wiedergegeben (Mittelwerte ± Standardabweichung von je 8-10 Tieren).

Abb. 2 zeigt in Summenstatistik die berechneten Infarktvolumina (Mittelwerte ± Standardabweichung von je 8-10

Tieren).

Die Zusammenschau der Abbildungen zeigt, daß Moexipril in einer Dosierung, die keine Blutdrucksenkung zur Folge hat (0.01 mg/kg) zu einer deutlichen Verminderung des ischämieinduzierten Infarktvolumens führt.

41.5 mg  
1.5 mg  
2.0 mg  
0.5 mg

Patentansprüche

1. Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Moexipril oral verabreicht wird.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Moexipril in einer Dosierung von circa 0.1 mg bis circa 5 mg pro Tag verabreicht wird.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Moexipril in einer Dosierung von 0.5 mg bis circa 3 mg pro Tag verabreicht wird.
5. Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, enthaltend Moexipril für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen, in denen Moexipril in einem Mengenanteil unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung vorliegt.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung vorgesehen ist.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Moexipril in der pharmazeutischen Zubereitung in einer Menge enthalten ist, die bei ein- oder mehrmal täglicher Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,1 mg bis circa 5 mg pro Tag ergibt.
5. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Moexipril in der pharmazeutischen Zubereitung in einer Menge enthalten ist, die bei ein- oder mehrmals täglicher Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,5 mg bis circa 3 mg pro Tag ergibt.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Abbildung 1

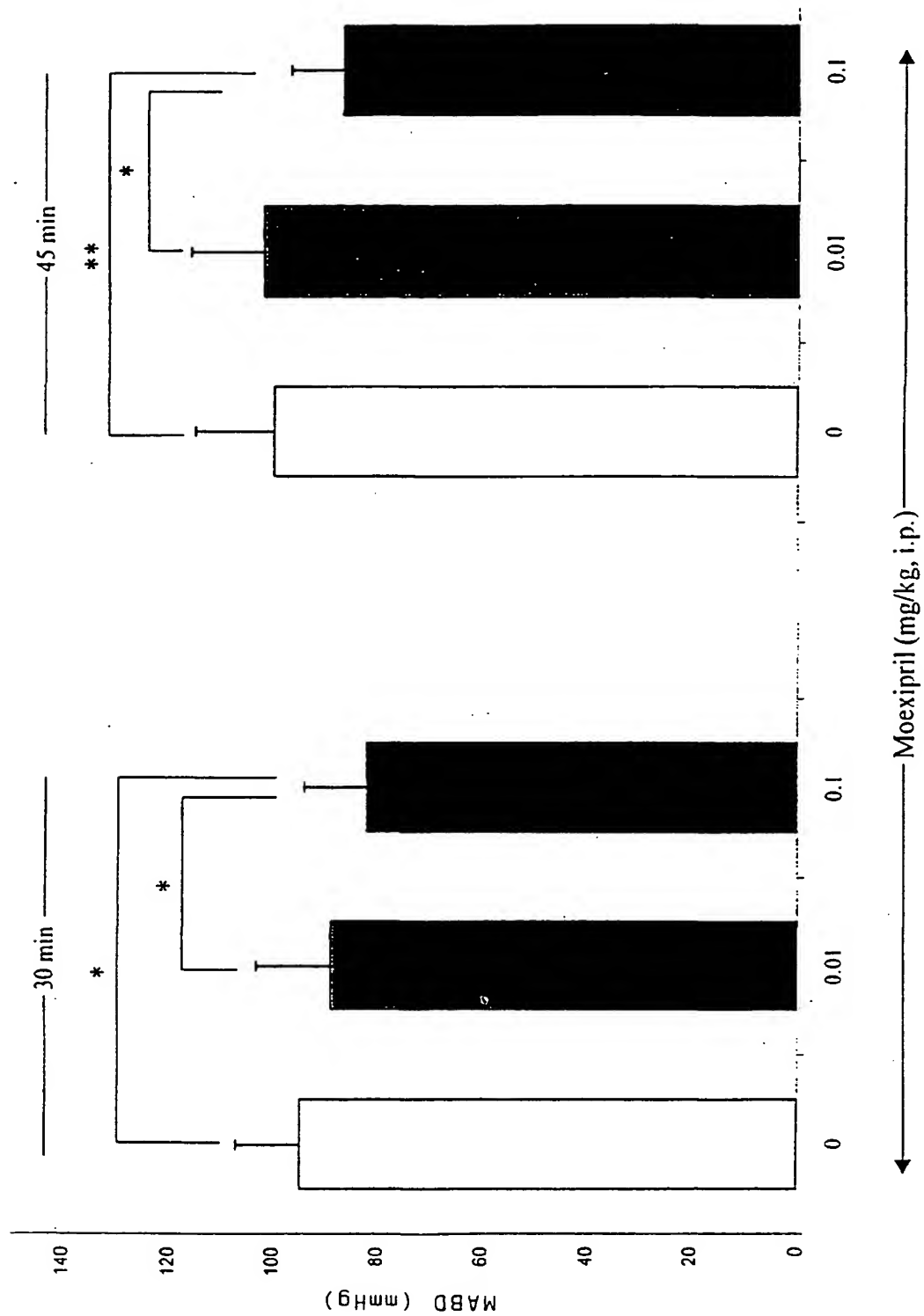
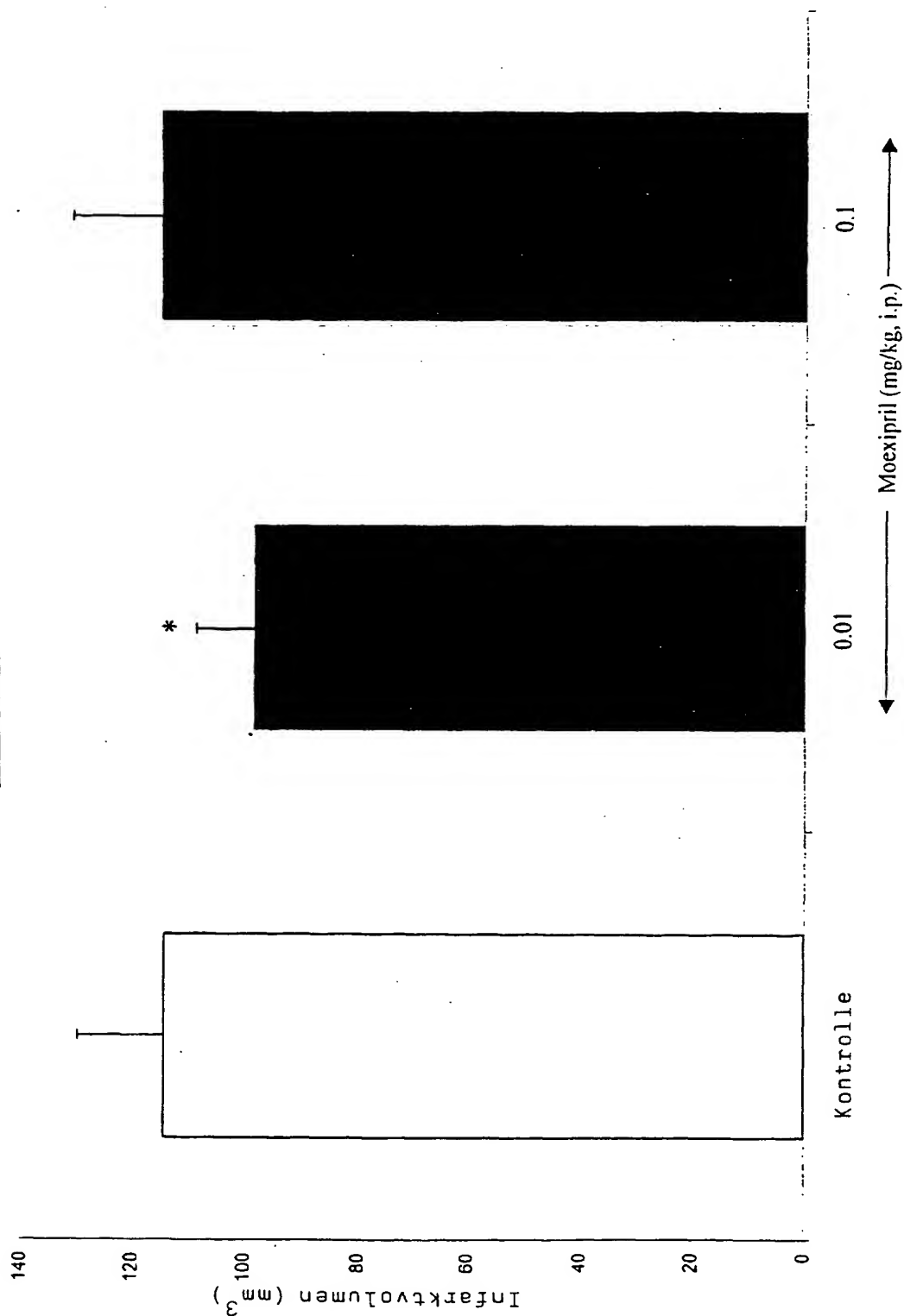


Abbildung 2



002 026/773

Abbildung 1

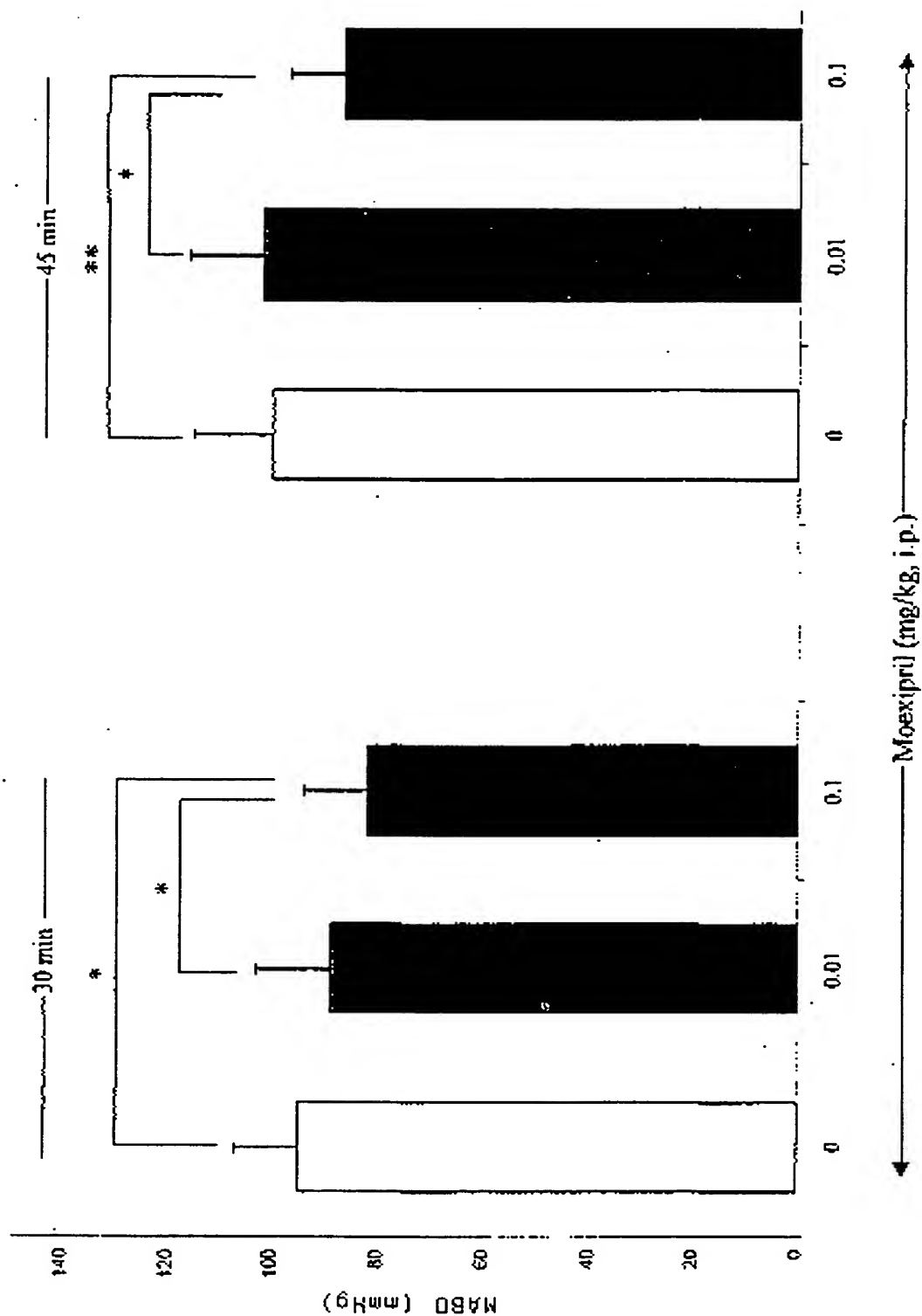
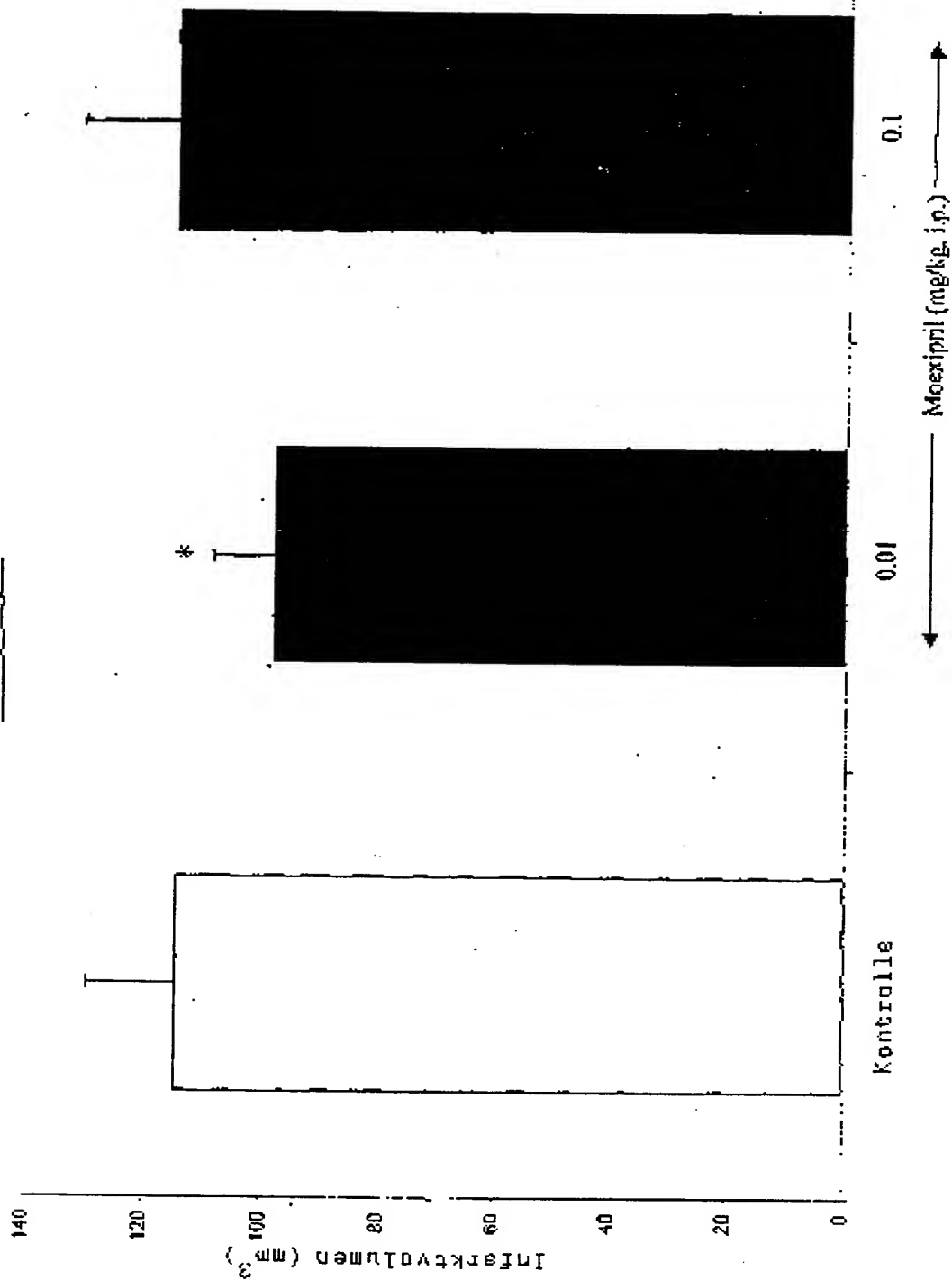


Abbildung 2



002 026/773